



**zum Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie  
(AM-RL):  
Anlage XII - Beschlüsse über die  
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lenvatinib  
(neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes  
Nierenzellkarzinom)**

Vom 16. März 2017

## Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lenvatinib (Kisplyx®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses .....	10
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	11
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4 Therapiekosten .....	12
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>15</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>15</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Lenvatinib hat am 28.05.2015 die Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, erhalten und das Arzneimittel mit dem Handelsnamen Lenvima<sup>®</sup> wurde am 01.07.2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Für diesen Wirkstoff wurde zudem am 25.08.2016 eine Zulassung in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom nach einer gegen VEGF (engl. vascular endothelial growth factor) gerichteten Therapie erteilt und das Arzneimittel mit diesem Anwendungsgebiet (Handelsname: Kisplyx<sup>®</sup>) am 01.10.2016 in den Verkehr gebracht.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA fristgerecht zum 29.09.2016 das Dossier zur Nutzenbewertung von Lenvatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2017 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Auf Basis der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der VerfO hat der G-BA am 20. Dezember 2016 die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie Everolimus wie folgt geändert: Nivolumab oder Everolimus.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Lenvatinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lenvatinib (Kisplyx®) gemäß Fachinformation

Kisplyx ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus, indiziert zur Behandlung von Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom nach einer gegen VEGF (engl. vascular endothelial growth factor) gerichteten Therapie, ist:

Nivolumab oder Everolimus

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Neben Lenvatinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen (zum Teil mit zulassungsspezifischen Einschränkungen): Aldesleukin, Interferon alpha-2a, Axitinib, Cabozantinib, Everolimus, Nivolumab, Pazopanib, Sorafenib und Sunitinib.
- zu 2. Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.
- zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:
- Axitinib: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 21. März 2013
  - Nivolumab: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Oktober 2016
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Für die Therapiesituation nach einer vorangegangenen gegen VEGF gerichteten Therapie stellen nach Zulassungsstatus und entsprechenden Empfehlungen in den Leitlinien der mTOR-Inhibitor Everolimus sowie der VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Axitinib (nach Vortherapie mit Sunitinib oder einem Zytokin) geeignete Behandlungsoptionen dar.

Axitinib (Inlyta®) hat im September 2012 die Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin erhalten; die Markteinführung in Deutschland erfolgte zum 1. Oktober 2012. Der G-BA hat am 21. März 2013 über die Nutzenbewertung von Axitinib nach § 35a SGB V beschlossen. Dabei konnte für Axitinib kein Zusatznutzen nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus) festgestellt werden; für Patienten nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin wurde ein Hinweis für einen

geringen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib festgestellt. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde aufgrund fehlender geeigneter Daten für eine Bewertung von Axitinib versus Everolimus sowie relevanter Unsicherheiten in der Datenlage, die der Bewertung zugrunde lag, bis zum 21. März 2017 befristet.

Insbesondere unter Einbeziehung der Ergebnisse dieser Nutzenbewertung zu Axitinib wird die insgesamt vorliegende Evidenz zu Axitinib und zu Everolimus vom G-BA dahingehend bewertet, dass Axitinib in Relation zu Everolimus keine gleichermaßen zweckmäßige Alternative darstellt und somit Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.

Nivolumab führte bei Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie in der Studie CA209-025 gegenüber Everolimus zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitig bestehenden Vorteilen in den Endpunktkategorien Morbidität und in der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen.

Auf der Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO hat der G-BA es als gerechtfertigt erachtet, Nivolumab trotz der relativ kurzen Erfahrung in der praktischen Anwendung im vorliegenden Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie neben Everolimus zu bestimmen. In dieser Entscheidung vom 20. Dezember 2016 berücksichtigte der G-BA vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung insbesondere auch den aktuellen Beschluss über die Nutzenbewertung von Nivolumab vom 20. Oktober 2016.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung nicht erforderlich. Dies ergibt sich daraus, der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier Angaben zum Nachweis eines Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber Everolimus vorgelegt hat, die vom G-BA zur Nutzenbewertung von Lenvatinib auch berücksichtigt werden.

Mit Cabozantinib (Cabometyx®) steht seit kurzem eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lenvatinib wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung liegt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine relevante Verlängerung der Überlebensdauer bei gleichzeitig existierenden Schadensaspekten erreicht wird.

## Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie E7080-G000-205 (im Folgenden: Studie 205) vor.

Studie 205 ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase 1b/2-Studie. Der Phase-1b-Teil für die Dosisfindung der Lenvatinib-Everolimus-Kombination wurde nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Nutzenbewertung wurde der Phase-2-Teil der Studie 205 herangezogen, in dem 153 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert einer Behandlung mit der Lenvatinib-Everolimus-Kombination (51 Patienten), Lenvatinib-Monotherapie (52 Patienten) sowie Everolimus-Monotherapie (50 Patienten) zugeteilt wurden. Die Zuteilung erfolgte stratifiziert nach Hämoglobinwert und korrigiertem Serumkalziumwert.

Den primären Endpunkt der Studie bildete das progressionsfreie Überleben (PFS), sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben und Nebenwirkungen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht untersucht und für die Morbidität wurden keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben. Ursprünglich war vorab nur ein ereignisfallgetriebener Analysezeitpunkt für den primären Endpunkt PFS geplant, für den der Datenschnitt zum 13.06.2014 erfolgte und wobei zusätzlich zeitgleich Gesamtüberleben und Nebenwirkungen analysiert wurden. Patienten, die zum Zeitpunkt der primären Analyse noch unter Behandlung waren, wurden wie randomisiert weiterbehandelt. Ein zweiter, nicht vorab geplanter Datenschnitt wurde am 10.12.2014 zur Aktualisierung der Daten zum Gesamtüberleben durchgeführt. Ein 3. Datenschnitt wurde zum 31.07.2015 auf Empfehlung der Food and Drug Administration (FDA) vorgenommen, um aktuellere Daten mit höherer Aussagekraft zu erhalten und schließlich von der European Medicines Agency (EMA) für die Zulassung von Lenvatinib herangezogen. Für die Nutzenbewertung wird der 3. Datenschnitt, für den Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen vorliegen, als maßgeblich erachtet, da es sich hier um reifere Daten handelt und davon ausgegangen werden kann, dass der Zeitpunkt des Datenschnitts nicht datengesteuert erfolgte.

In die Phase-II-Studie 205 wurden erwachsene Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem oder metastasiertem, vorwiegend klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen, deren Erkrankung während oder innerhalb der letzten 9 Monate nach der letzten Behandlung fortschritt und die nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung der inoperablen fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung eine Krankheitsprogression erlitten. Die Studienteilnehmer mussten sich in einem guten Allgemeinzustand befinden (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status [ECOG-PS] 0 oder 1) und durften keine Hirnmetastasen aufweisen. Sie waren im Mittel etwa 60 Jahre alt und somit jünger als das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland (68 Jahre für Männer, 71 Jahre für Frauen)<sup>2</sup>. Es wurden – bis auf einen Patienten im Lenvatinib-Everolimus-Arm – nur Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen, obwohl die Behandlung mit der Lenvatinib-Everolimus-Kombination laut Anwendungsgebiet grundsätzlich nicht auf diesen histologischen Subtyp eingegrenzt ist.

Die Behandlung von Lenvatinib + Everolimus oder Everolimus sollte in beiden Studienarmen maximal bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden, wobei die Patienten in beiden Behandlungsarmen nach Abbruch der Studienmedikation mit Folgetherapien behandelt werden konnten. Als solche Postprogressi-

---

<sup>2</sup> S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Langversion 1.0; September 2015

onstherapien kamen (zum 1. Datenschnitt) VEGF- und mTOR-Inhibitoren, monoklonale Antikörper, Zytokine und Tyrosinkinase-Inhibitoren bei 25,5 % bzw. 32 % der Patienten im Lenvatinib-Everolimus-Arm bzw. Everolimus-Arm zum Einsatz. Ein Wechsel von der Vergleichs- in die Interventionsgruppe war nicht vorgesehen.

Das Verzerrungspotential der Studie 205 wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für das Gesamtüberleben als niedrig und für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen als potenziell hoch eingestuft. Durch einen möglichen Zusammenhang zwischen Progression und unerwünschten Ereignissen können potenziell informative Zensierungen vorliegen, die durch die unterschiedlich langen medianen Beobachtungszeiten zwischen den beiden Behandlungsarmen für die Nebenwirkungen im 3. Datenschnitt in deutlichem Umfang möglich sind (Beobachtungszeit Kombinationsarm versus Everolimus-Arm: 8,77 Monate versus 5,26 Monate). Mit der geringen Patientenzahl von nur 51 bzw. 50 Patienten (Lenvatinib-Everolimus-Arm bzw. Everolimus-Arm) geht eine geringe statistische Power zur Identifizierung statistisch signifikanter Effekte einher und damit die Gefahr einer Unter- oder Überschätzung identifizierter negativer und positiver Effekte. Insbesondere kann ein Nebenwirkungsprofil durch solche niedrigen Fallzahlen nicht adäquat abgebildet werden. Beim Gesamtüberleben schlägt sich diese Problematik in dem breiten 95%-Konfidenzintervall mit einer hohen oberen Grenze (0,97) nieder. Aufgrund der Einschlusskriterien der Studie bestehen zudem Unsicherheiten, inwiefern die Ergebnisse der Studie 205 auf Patienten übertragbar sind, die einen ECOG-PS > 1 aufweisen, Hirnmetastasen haben, dem mittleren Erkrankungsalter in Deutschland entsprechen bzw. älter sind als die Studienteilnehmer und einen nicht-klarzelligen histologischen Subtyp aufweisen. Darüber hinaus wurde in der Studie die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht und keine patientenrelevanten Endpunkte für die Morbidität erhoben.

Zusammenfassend ergibt sich daher eine erhebliche Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland. Aus diesen Gründen wird die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

## **Ausmaß des Zusatznutzens**

### Mortalität

Für das in der Studie 205 als sekundärer Endpunkt erhobene Gesamtüberleben liegen drei Datenschnitte vor (13.06.2014 [primäre Analyse], 10.12.2014 und 31.07.2015). Die Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus zeigte einen Vorteil im Gesamtüberleben im Vergleich zu Everolimus über alle drei Datenschnitte hinweg, wobei der Unterschied in den letzten beiden Datenschnitten statistisch signifikant war. Durch die geringe Patientenzahl von nur 51 bzw. 50 Patienten (Lenvatinib-Everolimus-Arm bzw. Everolimus-Arm) hat die Analyse jedoch nur eine geringe statistische Power und birgt die Gefahr, dass der Vorteil beim Gesamtüberleben unter- oder überschätzt werden kann. Dies schlägt sich in diesem Endpunkt in einem breiten 95%-Konfidenzintervall mit einer hohen oberen Intervallgrenze (0,97) nieder.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 3. Datenschnitt (31.07.2015) zum Gesamtüberleben aufgrund der höchsten Datenreife als maßgeblich erachtet und herangezogen: Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben durch die Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus gegenüber Everolimus mit einer medianen Überlebenszeit von 25,5 Monaten (Lenvatinib + Everolimus) gegenüber von 15,4 Monaten

(Everolimus) mit einer absoluten Differenz von +10,1 Monaten (Hazard Ratio (HR): 0,59, 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,36; 0,97]; p = 0,035).

Ein verlängertes medianes Gesamtüberleben durch Lenvatinib + Everolimus gegenüber Everolimus zeigte sich bereits zum 1. Datenschnitt (13.06.2014) mit einer absoluten Differenz von +8,0 Monaten, das jedoch nicht statistisch signifikant war (HR: 0,55, 95%-KI [0,30; 1,01]; p = 0,0623; Lenvatinib + Everolimus: 25,5; Everolimus: 17,5 Monate). Zum 2. Datenschnitt (10.12.2014) wurde der Unterschied im medianen Gesamtüberleben zugunsten der Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus statistisch signifikant (HR: 0,51, 95%-KI [0,30; 0,88]; p < 0,05) mit einer medianen Überlebenszeit 25,5 Monaten (Lenvatinib + Everolimus) gegenüber 15,4 Monaten (Everolimus; absolute Differenz: +10,1 Monate).

## Morbidität

### *Symptomatik*

In der Studie 205 wurde die Symptomatik nicht erhoben.

### *Progressionsfreies Überleben*

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt.

Das PFS wurde in der Studie 205 als primärer Endpunkt erhoben und war als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Die primäre Analyse des PFS sollte erfolgen, sobald mindestens 90 Progressionsereignisse in allen Studienarmen und mindestens 60 Progressionsereignisse in jedem der präspezifizierten Vergleiche zwischen den Studienarmen erreicht wurden. Der Datenschnitt für die primäre Analyse des PFS erfolgte zum 13.06.2014, bei dem sich das mediane PFS zwischen den Behandlungsarmen mit einer absoluten Differenz von +7,2 Monaten statistisch signifikant unterschied (12,8 versus 5,6 Monate für Lenvatinib + Everolimus versus Everolimus; HR 0,45, 95%-KI [0,26; 0,79], p = 0,0029). Die Beurteilung des PFS erfolgte jedoch nicht symptombezogen, sondern ausschließlich anhand bildgebender Verfahren (gemäß dem Algorithmus der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (RECIST) in der Version 1.1) sowohl durch einen Prüfarzt als durch eine verblindete und unabhängige Bewertung radiologischer Verfahren (IIR, Hauptanalyse).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

## Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 205 nicht untersucht.

## Nebenwirkungen

Für Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen drei Datenschnitte vor (13.06.2014, 10.12.2014 und 31.07.2015), von denen der 3. Datenschnitt (31.07.2015) aufgrund der höchsten Datenreife als maßgeblich erachtet und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen den beiden Behandlungsgruppen werden für die Beurteilung der statistischen Signifikanz die Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses

(in Tagen) herangezogen. Da die Nebenwirkungen nicht über den gesamten Studienzeitraum (bis zum Tod der Patienten), sondern lediglich für den Zeitraum der Behandlung zuzüglich 30 Tage Nachbeobachtungszeit erfasst wurden, war die Beobachtungszeit für diese Endpunktkategorie systematisch verkürzt.

Das Nebenwirkungsprofil kann durch die niedrigen Fallzahlen der Studie (51 bzw. 50 Patienten im Lenvatinib-Everolimus-Arm bzw. Everolimus-Arm) nicht adäquat abgebildet werden. Durch die damit verbundene geringe statistischen Power können identifizierte statistisch signifikante Effekte bei den Nebenwirkungen unter- oder überschätzt werden.

Unerwünschte Ereignisse traten in der Studie 205 in beiden Studienarmen bei allen Patienten (100 %) mindestens einmal auf, sodass sich im Vergleich durch den sehr hohen Anteil an der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse keine Aussage für die Bewertung des Zusatznutzens ableiten lassen. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden daher nur deskriptiv dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten unter der Lenvatinib-Everolimus-Kombination bei 58,5 % und unter Everolimus bei 42,0 % der Patienten auf. Die Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied auf.

Der überwiegende Anteil der Patienten in beiden Behandlungsarmen war von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) betroffen, wobei unter der Lenvatinib-Everolimus-Kombination mehr Patienten betroffen waren (76,5 %) als unter der Everolimus-Monotherapie (54,0 %). Ebenso traten mehr Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse bei Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zur Everolimus-Monotherapie auf (25,5 % versus 12,0 %). In der Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis zeigte sich jedoch sowohl für schwere UE als auch für Therapieabbrüche aufgrund von UE kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen traten Diarrhö und Hypertonie (jeweils CTCAE-Grad 3 oder 4) bei deutlich mehr Patienten unter der Lenvatinib-Everolimus-Kombination auf als unter Everolimus-Monotherapie (Diarrhö: 19,6 % versus 2,0 %; Hypertonie: 13,7 % versus 2,0 %;). Bei den Diarrhoen – nicht jedoch bei den Hypertonien – schlug sich dies auch in einem statistisch signifikanten Unterschied in der Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis nieder. Somit liegt hinsichtlich der schweren Diarrhö mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ein Nachteil für die Lenvatinib-Everolimus-Kombination gegenüber der Monotherapie vor. Dieser Nachteil stellt eine schwerwiegende Belastung für den Patienten dar, die jedoch als Substanzklasseneffekt bekannt ist.

Als weitere spezifische unerwünschte Ereignisse traten Anämie (CTCAE-Grad 3 oder 4), Blutungen (CTCAE-Grad 3) und Pneumonitis (CTCAE-Grad 3) unter Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus bei weniger Patienten auf als in der Everolimus-Monotherapie, jedoch zeichnete sich in den Time-to-Event-Analysen kein statistisch signifikanter Unterschied ab.

### Gesamtbewertung

Für die Ergebnisse zur Mortalität liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil vor, da die Ergebnisse eine relevant verlängerte Überlebenszeit nachweisen. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt ein statistisch signifikanter Nachteil hinsichtlich der Diarrhö (CTCAE-Grad 3 oder 4) vor, die unter der Lenvatinib-Everolimus-Kombination früher auftrat.

In der patientenrelevanten Endpunktkategorie Morbidität wurden keine Endpunkte zur Symptomatik erhoben und für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Daher liegen für die Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität keine Daten vor.

Aussagen zur Morbidität und Lebensqualität haben im vorliegenden fortgeschrittenen Krankheitsstadium jedoch einen besonders hohen Stellenwert. In der Gesamtbewertung wird eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit ein geringer Zusatznutzen der Lenvatinib-Everolimus-Kombination gegenüber der Everolimus-Monotherapie festgestellt.

#### 2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Lenvatinib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (BSG) zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2011 B 1 KR 7/10 R, Rn. 65). Erforderlich ist dabei der Nachweis des Zusatznutzens in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierrelevanz.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Nachweise sowohl im Umfang als auch in der Aussagesicherheit als nicht ausreichend: Die durch die geringe Fallzahl der Phase-II-Studie 205 bedingte niedrige statistische Power geht mit Unsicherheiten bei der Einschätzung von Effekten einher, insbesondere bei der sicheren Beurteilung des Nebenwirkungsprofils, das durch solch niedrige Fallzahlen nicht adäquat abgedeckt wird. Es liegen darüber hinaus keine Daten zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und keine Angaben zur Symptomatik der Erkrankung (Morbidität) vor, denen in der vorliegenden palliativen Behandlungssituation eine besondere Bedeutung beigemessen wird. Aus diesen Gründen erweisen sich die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Lenvatinib einen ausreichend wissenschaftlich belegten Zusatznutzen hat.

Diese Befunde rechtfertigen es, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen Daten auf der Grundlage vergleichender klinischer Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhoben werden. Dabei sollen Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten – Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen – vorgelegt werden, die mit einer adäquaten Fallzahldeckung eine hinreichend hohe statistische Power der Studie gewährleisten und die im Vergleich zu den bisher vorgelegten Nachweisen zum Zusatznutzen von Lenvatinib neben der Mortalität auch Aussagen zur krankheitsspezifischen

Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie sicherere Aussagen zu den Nebenwirkungen erlauben. Es wäre zudem wünschenswert, dass die Studienpopulation auch Patienten mit Hirnmetastasen umfasst und der deutschen Versorgungsrealität hinreichend entspricht, indem auch Patienten mit einem ECOG-Performance Status von 2 oder höher berücksichtigt werden. Hierfür wird eine Frist von 3 Jahren und 9 Monaten als angemessen erachtet. Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

Aufgrund der dynamischen Entwicklung der Evidenzlage mit Einführung von mehreren neuen Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet befindet sich der Therapiestandard derzeit im Wandel. Der therapeutische Stellenwert von Everolimus wird voraussichtlich deutlich abnehmen.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Lenvatinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Lenvatinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Lenvatinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

## 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben zu Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie aus dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Nivolumab vom 20. Oktober 2016 zugrunde gelegt.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kisplyx® (Wirkstoff: Lenvatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Januar 2017):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004224/WC500216237.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004224/WC500216237.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lenvatinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

In der Studie 205 wurden keine Patienten mit einem ECOG-Performance Status größer als 1 untersucht.

Patienten mit Hirnmetastasen wurden in der Studie 205 nicht untersucht. Insbesondere bei diesen Patienten muss vor Therapiebeginn eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2017).

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V erhoben.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

Der Kostenangabe für die Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Everolimus wird die entsprechend der Fachinformation für Kisplyx<sup>®</sup> (Stand: August 2016) empfohlene Dosierung zugrunde gelegt.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lenvatinib	1 x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365
Everolimus	1 x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Everolimus	1 x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26 <sup>3</sup>	1	26

### Verbrauch:

<sup>3</sup> Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lenvatinib	10 mg	18 mg	1 x 10 mg	365	365 Tabletten mit 10 mg
	4 mg		2 x 4 mg	365	730 Tabletten mit 4 mg
Everolimus	5 mg	5 mg	1 x 5 mg	365	365 Tabletten mit 5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Everolimus	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 Tabletten mit 10 mg
Nivolumab	3 mg/kg	228,9 mg	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 Durchstechflaschen mit 40 mg 52 Durchstechflaschen mit 100 mg

**Kosten:**

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Lenvatinib	2 214,55 € 10 mg, 30 Tabletten	2 089,58 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 123,20 € <sup>5</sup> ]
	2 214,55 € 4 mg, 30 Tabletten	2 089,58 € [1,77 €; 123,20 €]
Everolimus	3 322,66 € 5 mg, 30 Tabletten	3 134,41 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 186,48 € <sup>5</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Everolimus	14 051,64 € 10 mg, 90 Tabletten	13 250,65 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 799,22 € <sup>5</sup> ]
Nivolumab	590,04 €	556,21 €

<sup>4</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>5</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
	40 mg, 1 Durchstechflasche	[1,77 € <sup>4</sup> ; 32,06 € <sup>5</sup> ]
	1 458,62 €	1 376,70 €
	100 mg, 1 Durchstechflasche	[1,77 € <sup>4</sup> ; 80,15 € <sup>5</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2017

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung, hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekenverkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 23. März 2016, eingegangen am 23. März 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. April 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 12. Mai 2016 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 21. Juli 2016 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 29. September 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lenvatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. September 2016 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Lenvatinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Dezember 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Februar 2017 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. März 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	20. September 2016	Überprüfung und Bestätigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	20. Dezember 2016	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Januar 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Februar 2017 28. Februar 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken